

 (12)

# DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

 (21) Numéro de dépôt: 88402634.5

 (51) Int. Cl.<sup>4</sup>: C 07 D 513/04

A 61 K 31/425

 (22) Date de dépôt: 19.10.88

/(C07D513/04,277:00,235:00)

 (30) Priorité: 20.10.87 GB 8724566

 (71) Demandeur: ROUSSEL-UCLAF

35, boulevard des Invalides  
F-75007 Paris (FR)


 (43) Date de publication de la demande:  
26.04.89 Bulletin 89/17

 (72) Inventeur: Hedgecock, Charles John Robert

186 High Street  
Wootton Bassett Wiltshire SN4 7BZ (GB)

 (84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE ES FR GR IT LI LU NL SE

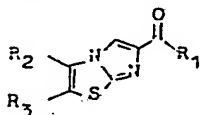
Kay, David Paul  
4, Church Path  
Purton-Swindon Wiltshire (GB)

 (74) Mandataire: Viellefosse, Jean-Claude et al  
Roussel-Uclaf 111, route de Noisy B.P. 9  
F-93230 Romainville (FR)

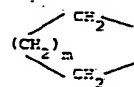
 (54) Nouveaux imidazo (2,1-b) benzothiazoles et leurs sels d'addition avec les acides, leur procédé et les intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

 (57) L'invention concerne des composés de formule :

dans lequel R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont hydrogène, alcoyle (C<sub>1-5</sub>), R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent :



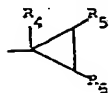
(I)



ou

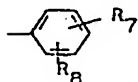


dans laquelle R<sub>1</sub> représente soit le groupement (A) :



(A)

dans lequel R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont hydrogène ou alcoyle (C<sub>1-5</sub>), R<sub>6</sub> est hydrogène, alcoyle (C<sub>1-5</sub>), phényle, halogène, alkoxycarbonyl (C<sub>2-5</sub>), cyano, amido, mono ou dialcylamido, soit le groupement (B) :



(B)

dans lequel m est 1, 2 ou 3, X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont hydrogène, alcoyle, alkényle, alkoxy (C<sub>5</sub>), aralkoxy, aryloxy, halogène, nitrile ou azido ou X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> ensemble dont un radical méthylènedioxy, ainsi que leurs sels, leur préparation, leur application, à titre de médicaments et de nouveaux intermédiaires.

EP 0 313 458 A2

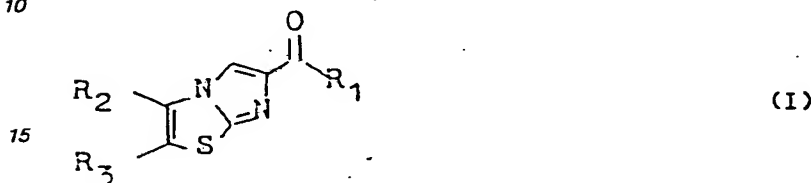
## Description

**Nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles et leurs sels d'addition avec les acides, leur procédé et les intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.**

5 La présente invention concerne de nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles et leurs sels d'addition avec les acides, ainsi que le procédé et les intermédiaires de préparation, l'application à titre de médicaments de ces nouveaux produits et les compositions les renfermant.

L'invention a pour objet de nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles répondant à la formule générale (I) :

10



15

20 dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement de formule (A) :



25

30

dans laquelle R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical phényle, un atome d'halogène, un radical alkoxy-carbonyl renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cyano, un radical amido, un radical mono ou dialcoylamido dont les groupements alcoyles renferment de 1 à 5 atomes de carbone ou R<sub>1</sub> représente un groupement de formule (B) :

35

40



45

dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un groupement :

50

55



60

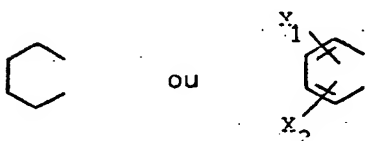
dans lequel m représente le nombre 1, 2 ou 3, X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical alkoxy, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical aralkoxy, un radical aryloxy, un atome d'halogène, un groupement nitrile ou azido, ou X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> forment ensemble un radical méthylènedioxy, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

Dans la formule générale (I) et dans ce qui suit

- par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, on entend, de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, isopropyle, isobutyle ou tertiaire butyle ;
- par atome d'halogène, on entend de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome ;
- par radical alcoxycarbonyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, on entend de préférence un radical méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou propoxycarbonyle ;
- par radical mono ou dialcoylamido dont les radicaux alcoyles renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, on entend de préférence un radical monométhylamido, diméthylamido, monoéthylamido, diéthylamido, monopropylamido ou dipropylamido ;
- par radical alkényle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, on entend de préférence un radical vinyle, allyle, 3-butényle ou isopropényle ;
- par radical alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, on entend de préférence un radical méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy ;
- par radicaux aralkoxy, on entend de préférence un radical benzyloxy, phényléthoxy, thiénylméthoxy ;
- par radicaux aryloxy, on entend de préférence un radical phényloxy ou naphtyloxy.

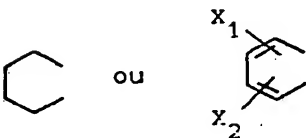
Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, formique, benzoïque, maléïque, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques tels que les acides méthanesulfoniques et arylsulfoniques, tel que l'acide benzènesulfonique.

Parmi les produits, objets de l'invention, on peut citer notamment les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans ladite formule (I), R<sub>1</sub> représente soit un groupement de formule (A) dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène, soit un groupement de formule (B) dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ensemble représentent un groupement



dans lequel X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical méthoxy, un radical isopropoxy ou un radical benzyloxy.

Parmi ces derniers, on peut citer les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans ladite formule (I), R<sub>1</sub> représente un groupement de formule (A) dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ensemble représentent un groupement

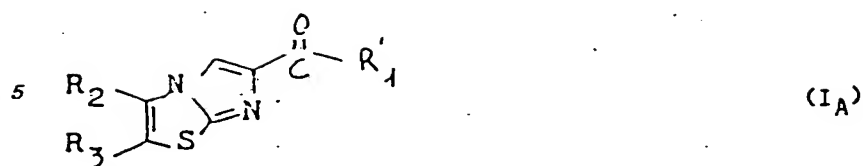


dans lequel X<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et X<sub>2</sub> représente un radical méthoxy, un radical isopropoxy ou un radical benzyloxy.

Parmi les produits, objets de l'invention, on retient tout particulièrement ceux dont les noms suivent :

- la (7-isopropoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropylméthanone et ses sels,
- la (7-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropylméthanone et ses sels,
- la (7-benzyloxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropylméthanone,
- la (5,6,7,8-tétrahydroimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropyl méthanone et leurs sels d'addition avec les acides.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles répondant à la formule (IA) :

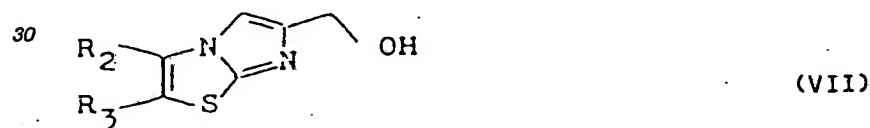


10 ainsi attendu dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée et R'<sub>1</sub> représente un groupement de formule (A) dans lequel R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>5</sub> ou R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou R'<sub>1</sub> représente un groupement de formule (B) dans lequel R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la signification indiquée, caractérisé en ce que soit l'on fait réagir un produit de

15 formule (VIII) :

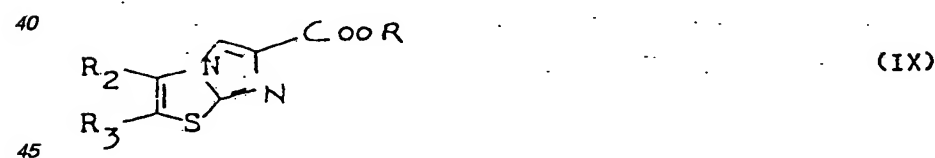


25 dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée avec du 3-bromo 1-hydroxypyran-2-one pour obtenir un produit de formule (VII) :

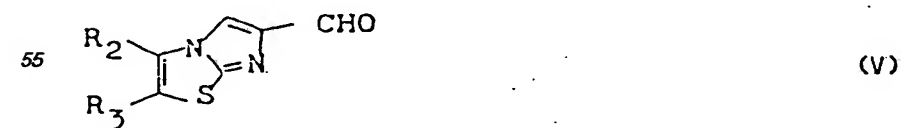


35

dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée, soit l'on réduit un produit de formule (IX) :



50 dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée et R représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (VII) telle que définie ci-dessus, produit de formule (VII) que l'on soumet à un agent d'oxydation pour obtenir un produit de formule (V) :



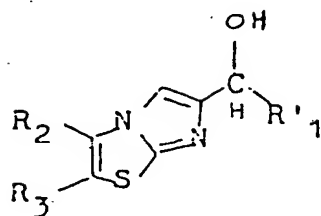
60

dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée que l'on fait réagir avec un produit de formule (VI) :

M-R'<sub>1</sub> (VI)

65 dans laquelle M représente un atome de métal alcalin lithium ou un reste - Mg Hal dans lequel Hal représente

un atome de chlore, de brome ou d'iode et  $R_1$  a la signification déjà indiquée pour obtenir un produit de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification déjà indiquée, puis oxyde le produit de formule (IV) ainsi obtenu, pour obtenir le produit de formule (Ia) que l'on peut salifier le cas échéant.

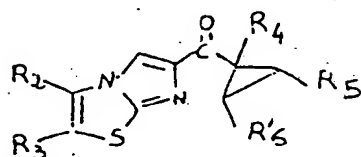
Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé de préparation ci-dessus décrit est caractérisé en ce que :

- la réaction du produit de formule (V) avec le produit de formule (VI) est effectuée dans des conditions anhydres, dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane,
- l'oxydation du produit de formule (IV) est effectuée avec le dioxyde de manganèse, l'acide nitrique, le chlorure ferrique ou l'oxyde de chrome en présence de pyridine ou encore par la méthode d'Oppenauer ou enfin par déshydrogénation en présence d'un catalyseur à base de cuivre,
- l'oxydation du produit de formule (VII) peut avantageusement être effectuée au moyen de dioxyde de manganèse,
- la réduction du produit de formule (IX) peut avantageusement être effectuée au moyen du borohydrure de lithium.

Les 2-aminobenzothiazoles de formule (VIII) peuvent être préparés comme indiqué dans J. Het. Chem. (1980), 17, 1325. Les 2-amino 4,5,6,7-tétrahydrobenzothiazoles de formule (VIII) peuvent être préparés comme

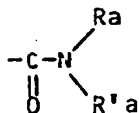
indiqué dans J. Gem. Chem. USSR. 16, 1701-5 (1946).

Les produits de formule (IX) peuvent être préparés comme indiqué dans Farmaco, Ed. Sci. (1977), 32, 735. L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation des nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles répondant à la formule (Ib) :

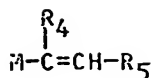


(Ib)

dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification déjà indiquée et  $R_6$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alkoxy-carbonyl renfermant de 2 à 5 atomes de carbone et un groupement phényle, un radical cyano ou un groupement

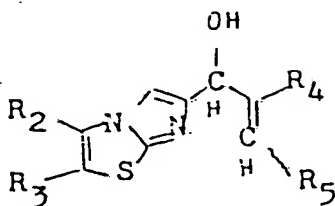


dans lequel  $R_a$  et  $R'a$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit (V) telle que définie ci-dessus avec un produit de formule (XII) :



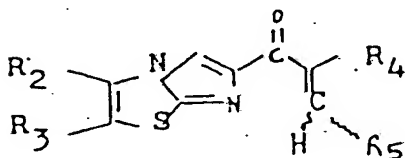
(XII)

dans laquelle M, R<sub>4</sub>, et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée pour obtenir un produit de formule (XI) :



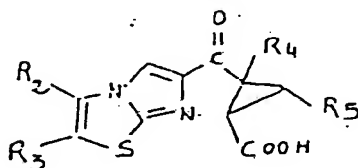
(XI)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée, pour oxyder le produit de formule (XI), pour obtenir un produit de formule (X) :



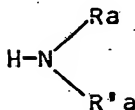
(X)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir ce dernier avec un agent de cyclisation approprié, pour obtenir un produit de formule (Ia) dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée et R'<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxycarbonyle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou un radical phényle, puis saponifie le cas échéant le produit obtenu dans lequel R'<sub>6</sub> représente un radical alcoxycarbonyle pour obtenir un produit de formule (XIV) :



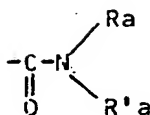
(XIV)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir ledit produit de formule (XIV) avec une amine de formule (XIII) :



(XIII)

dans laquelle R<sub>a</sub> et R'<sub>a</sub> ont la signification déjà indiquée pour obtenir le produit correspondant de formule (Ia) dans laquelle R'<sub>6</sub> représente un groupement



puis le cas échéant, déshydrate, déshydrate ce dernier dans lequel Ra et R'a représentent un atome d'hydrogène pour obtenir le produit correspondant de formule (Ia) dans laquelle R'6 représente un radical cyano, et le cas échéant salifie les produits de formule (Ia) ainsi obtenus.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé de préparation ci-dessus est caractérisé en ce que :

- la réaction du produit de formule (V) avec le produit de formule (XII) est effectuée dans des conditions anhydres, dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane,
- l'oxydation du produit de formule (XI) est effectuée de préférence avec le dioxyde de manganèse, l'acide nitrique, le chlorure ferrique ou l'oxyde de chrome, en présence de pyridine, ou encore par la méthode d'Oppenauer ou enfin par déshydrogénéation en présence d'un catalyseur à base de cuivre,
- l'agent de cyclisation approprié est un réactif capable d'introduire le groupement CH-R'6 au niveau de la double liaison,
- lorsque l'on désire obtenir un produit de formule (Ia) dans laquelle R4 représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, R5 représente un atome d'hydrogène et R'6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, la cyclisation est avantageusement effectuée au moyen d'un iodure de trialkyloxosulphonium en opérant au sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide,
- lorsque l'on désire obtenir un produit de formule (Ia) dans laquelle R4 représente un atome d'hydrogène, R5 représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone et R'6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, la cyclisation est avantageusement effectuée au moyen d'un tétrafluoroborate de diméthylaminoalkylphényloxosulfonium en opérant au sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide,
- lorsque l'on désire obtenir un produit de formule (Ia) dans laquelle R4 et R5 représentent un atome d'hydrogène et R'6 représente un groupement alcoxycarbonyle, la cyclisation est avantageusement effectuée au moyen d'un acétate d'alcoyle de diméthylsulfuranylidène ou d'un anion benzyl diméthylsulfonium en opérant au sein d'un solvant organique tel que le chloroforme,
- lorsque l'on désire obtenir un produit de formule (Ia) dans laquelle R4 et R5 représentent un atome d'hydrogène et R'6 représente un atome d'halogène, la cyclisation est avantageusement effectuée au moyen d'un halogéno-méthylidène de diméthylaminophénylsulfonium en opérant au sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide,
- la saponification du produit de formule (Ia) dans laquelle R'6 représente un radical alkoxycarbonyle est effectuée de préférence au moyen d'un hydroxyde alcalin tel que l'hydroxyde de sodium,
- la réaction du produit de formule (XIV) avec l'amine de formule (XIII) est effectuée de préférence au sein d'un solvant organique anhydre en présence de carbonyldiimidazole,
- la déshydratation du produit de formule (Ia) est effectuée de préférence au moyen d'un anhydride d'acide fort tel que l'anhydride d'acide trifluoroacétique au sein d'un solvant organique tel que le dichlorométhane.

Les produits de formule (I) présentent un caractère basique.

On peut avantageusement préparer les sels d'addition des produits de formule (I) en faisant réagir, en proportions sensiblement stœchiométriques, un acide minéral ou organique avec lesdits produits de formule (I). Les sels peuvent être préparés sans isoler les bases correspondantes.

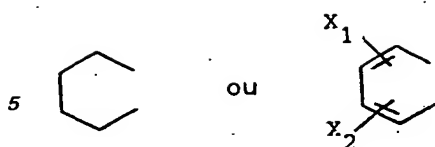
Les produits, objet de la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques ; on note en particulier des propriétés agonistes inverses des benzodiazépines faibles à fortes suivant la substitution.

Certains produits présentent, en outre, des propriétés tranquillisantes.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

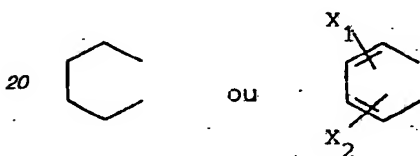
Ces propriétés justifient l'utilisation des nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles de formule (I) ainsi que de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments. La présente invention a ainsi également pour objet l'application à titre de médicaments des nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles tels que définis par la formule générale (I), ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient notamment les médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles répondant à la formule (I) dans laquelle R1 représente un groupement de formule (A) dans laquelle R4, R5 et R6 représentent un atome d'hydrogène et R1 représente un groupement de formule (B) dans laquelle R7 et R8 représentent un atome d'hydrogène et R2 et R3 représentent un groupement



10 dans lequel  $X_1$  et  $X_2$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical méthoxy, un radical isopropoxy ou un radical benzyloxy, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient tout particulièrement ceux répondant à la formule (I), caractérisés en ce que dans ladite formule (I),  $R_1$  représente un groupement de formule (A) dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène et  $R_2$  et  $R_3$  représentent un groupement



25 dans lequel  $X_1$  représente un atome d'hydrogène et  $X_2$  représente un radical méthoxy, un radical isopropoxy ou un radical benzyloxy ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments préférés de l'invention, on retient tout particulièrement :

- 30 - la (7-isopropoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropylméthanone,
- la (7-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropylméthanone,
- la (7-benzyloxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropylméthanone,
- la 5,6,7,8-tétrahydroimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropylméthanone;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

35 Ces médicaments trouvent, par exemple, leur emploi dans le traitement des troubles de la mémoire, notamment en gériatrie, des troubles de la sénescence cérébrale. Certains produits peuvent également être utilisés dans le traitement de l'obésité ainsi que comme tranquillisants mineurs dans le traitement de certaines agitations ou irritabilité.

La dose usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause peut être par exemple, de 0,1 mg à 200 mg par jour, par voie orale.

40 L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule (I) et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

45 Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme

50 arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

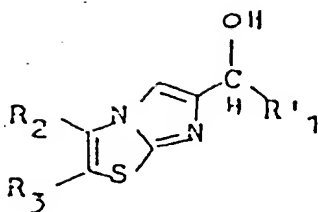
L'invention a enfin pour objet, à titre de produits nouveaux et notamment d'intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formule (I) :

55 - les produits de formule (IV) :

60

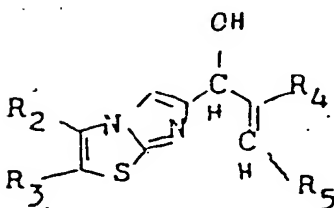
65





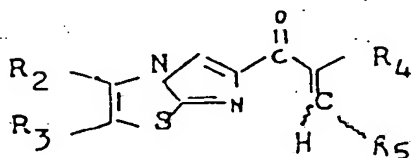
(IV)

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée ;  
- les produits de formule (XI) :



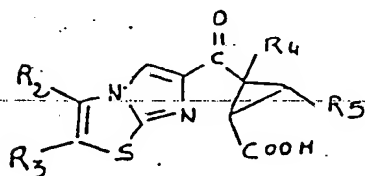
(XI)

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée ;  
- les produits de formule (X) :



(X)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée ;  
- les produits de formule (XIV) :



(XIV)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée.

Il va être donné maintenant à titre non limitatif des exemples de mise en oeuvre de l'invention.

**Exemple 1 : (7-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropylméthanone.**

**Stade A : (7-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropyl méthanol.**

On met en suspension 3,9 g de 7-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-carboxaldéhyde dans 80 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane puis ajoute une solution de bromure de cyclopropyl magnésium (préparé à partir de 3,6 g de bromure de cyclopropyle de 0,8 mg de magnésium) dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On agite le mélange à température ambiante pendant 3 heures, verse dans une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésien et évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène à 20% de méthanol) et obtient 2,75 g de

7-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl cyclopropyl méthanol. F = 151-153°C (Ethanol).

Analyse : C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

5	Calculé :	C%	61,30	H%	5,14	N%	10,21	S%	11,69
	Trouvé :		61,17		5,23		10,24		11,48

**Stade B :** (7-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-yl) cyclopropylméthanone.

10 On chauffe 1 heure au reflux 1,63 g de produit obtenu au stade A et 4,8 g de dioxyde de manganèse dans 300 cm<sup>3</sup> de chloroforme. On filtre à chaud et concentre à sec. On triture le résidu dans l'éther et obtient 1,45 g de produit attendu. F = 213-214°C (Ethanol).

Analyse : C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

15	Calculé :	C%	61,75	H%	4,44	N%	10,29	S%	11,77
	Trouvé :		62,07		4,49		10,32		11,76

## 20 Exemples 2 à 8 :

En utilisant une méthode analogue à celle de l'exemple mais en utilisant au départ les composés correspondants de formule (V) dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont les significations indiquées dans le tableau I ci-après, on a préparé les composés des exemples 2 à 8.

25 Les analyses spectrométriques, les rendements, les points de fusion et les résultats de la microanalyse de ces composés sont donnés dans le tableau I.

Exemple 2 : Imidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl cyclopropyl méthanone.

Exemple 3 : 6-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl cyclopropyl méthanone.

Exemple 4 : 7-benzoyloxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl cyclopropyl méthanone.

Exemple 5 : 6,7-méthylènedioxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl cyclo propylméthanone.

30 Exemple 6 : 5,6,7,8-tétrahydroimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl cyclopropyl méthanone.

Exemple 7 : 7-isopropoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl cyclopropyl méthanone.

Exemple 8 : 6,7-diméthylimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl cyclopropyl méthanone.

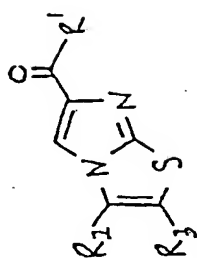


TABLEAU I

Ex.	Rendt. %	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	F°C	Spectre IR cm <sup>-1</sup>	Analyse				
						Calculé Trouvé	C%	H%	N% S%	
1	89			213-4	3150 (C <sub>1</sub> H), 1649 (C=O), 1618, 1518, 1507, 1488, 1377	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	62.01 61.75	4.49 4.44	10.32 10.29	11.76 11.77
2	92			204-5	3160 (C <sub>1</sub> H), 1650 (C=O), 1518, 1502, 1374, 1309, 1050	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OS	64.18 64.44	4.22 4.16	11.51 11.56	13.25 13.23
3	85			235-6	3140 (C <sub>1</sub> H), 1651 (C=O), 1587, 1524br, 1423, 1374, 1286	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	61.48 61.76	4.51 4.44	10.22 10.29	11.67 11.77
4	91			195-7	3160 (C <sub>1</sub> H), 1651 (C=O), 1519, 1501, 1481, 1280, 1197	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	68.70 68.95	4.70 4.63	8.01 8.04	9.15 9.20

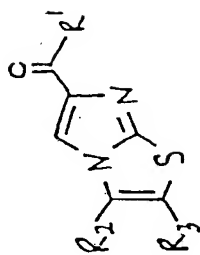


TABLEAU I (Suite)

Ex.	Rendt. %	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	F°C	Spectre IR cm <sup>-1</sup>	Analyse			
						Calculé Trouvé	C%	H%	N% S%
5	75			304-7	3140 (C-H), 1655 (C=O), 1520, 1500, 1466, 1381, 1254	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	58.73	3.52	9.78 11.20
6	85			182-4	3100 (C-H), 1650 (C=O), 1512, 1443, 1378, 1311, 1234	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	63.52	5.78	11.59 12.95
7	85			148-50	3120 (C-H), 1650 (C=O), 1610, 1516, 1497, 1475, 1370, 1290	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	63.82	5.45	9.24 10.71
8	81			286-8	3120 (C-H), 1639 (C=O), 1500, 1362, 1295, 1187, 1160	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	66.47	5.29	10.30 11.89
							66.64	5.22	10.36 11.86

**Préparation du 7-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-carboxaldéhyde utilisé au départ de l'exemple 1.****a) 7-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-méthanol.**

On agite pendant 3 heures à 80°C et sous atmosphère d'azote 11,6 g de 2-amino 5-méthoxybenzothiazole et 11,6 de 3-bromo 1-hydroxypropân-2-one dans 120 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. On refroidit et sépare par décantation le liquide surnageant. On chauffe le résidu dans 60 cm<sup>3</sup> d'éthanol pendant 1 heure, refroidit, filtre et obtient l'hydrobromure du 7-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-méthanol que l'on dissout dans l'eau, alcalinise avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, sèche et concentre sous pression réduite. On reprend le résidu dans l'éther éthylique et obtient 6,3 g de produit attendu. F = 202-205°C (éthanol).

Analyse : C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Calculé :	C%	56,40	H%	4,30	N%	11,96
Trouvé :		56,32		4,36		11,93

**b) 7-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol)2-carboxaldéhyde.**

On chauffe 2 heures au reflux 5 g de produit obtenu au stade a) et 10 g de dioxyde de manganèse dans 500 cm<sup>3</sup> de chloroforme. On filtre à chaud sur célite et évapore sous pression réduite. On obtient 3,92 g de produit attendu. F = 214-215°C (éthanol).

Analyse : C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Calculé :	C%	56,89	H%	3,47	N%	12,06	S%	13,80
Trouvé :		56,79		3,56		12,08		13,75

**Préparation du 6-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-méthanol utilisé au départ de l'exemple 3.**

On agite 48 heures à température ambiante sous atmosphère d'azote, 4 g d'imidazo [2,1-b] benzothiazol-2-carboxylate d'éthyle et 1,5 g de borohydrure de lithium dans le tétrahydrofuranne. On trite le mélange avec de l'acide chlorhydrique (2N) en excès afin de décomposer le complexe. On alcalinise le milieu réactionnel à l'aide d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 3,27 g de produit attendu. F = 189-190°C (éthanol).

Analyse : C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Calculé :	C%	56,40	H%	4,30	N%	11,96	S%	13,69
Trouvé :		56,37		4,38		11,90		13,65

**Exemple 9 :**

On a préparé des comprimés répondant à la formulation suivante :

- Produit de l'exemple 1 20 mg
- Excipient pour un comprimé terminé à 150 mg

(Détails de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

**Exemple 10 :**

On a préparé des comprimés répondant à la formulation suivante :

- Produit de l'exemple 4 20 mg
- Excipient pour un comprimé terminé à 150 mg

(Détails de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

**ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE**

L'affinité des composés pour les récepteurs des benzodiazépines a été évaluée en utilisant un radioligand [<sup>3</sup>H] flunitrazépam et la méthode de Squires et Braestrup (*Nature*, 1977, 266, 732) modifiée.

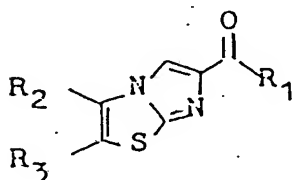
Les valeurs indiqués dans le tableau ci-après sont les concentrations nanomolaires du produit testé qui inhibent dans une proportion de 50% la liaison spécifique de 0,6 nanomoles de [<sup>3</sup>H] flunitrazépam dans des préparations de membranes de cerveaux antérieurs de rats [(Cl<sub>50</sub>) en nanomoles].

TABLEAU II

Exemple	Liaison aux récepteurs Cl <sub>50</sub> nm
1	2,5
2	20
3	1000
4	3,2
5	158
6	79
7	6,3
8	60

**Revendications**

1.- Nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles répondant à la formule générale (I) :



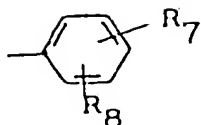
(I)

dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement de formule (A) :



(A)

dans laquelle R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical phényl, un atome d'halogène, un radical alkoxy-carbonyl renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cyano, un radical amido, un radical mono ou dialcoylamido dont les groupements alcoyles renferment de 1 à 5 atomes de carbone ou R<sub>1</sub> représente un groupement de formule (B) :

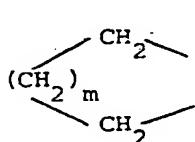


(B)

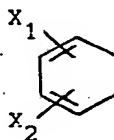
5

dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone,  $R_2$  et  $R_3$  représentent un groupement :

10



ou



15

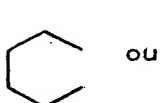
20

dans lequel  $m$  représente le nombre 1, 2 ou 3,  $X_1$  et  $X_2$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical alkoxy, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical aralkoxy, un radical aryloxy, un atome d'halogène, un groupement nitrile ou azido, ou  $X_1$  et  $X_2$  forment ensemble un radical méthylènedioxy, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

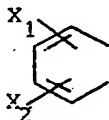
25

2.- Nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, caractérisés en ce que dans ladite formule (I)  $R_1$  représente soit un groupement de formule (A) dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène, soit un groupement de formule (B) dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  représentent un atome d'hydrogène et  $R_2$  et  $R_3$  ensemble représentent un groupement

30



ou



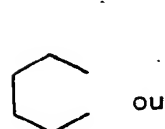
35

40

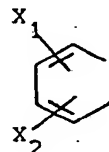
dans lequel  $X_1$  et  $X_2$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical méthoxy, un radical isopropoxy ou un radical benzyloxy, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

3.- Nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles tels que définis à la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que dans ladite formule (I),  $R_1$  représente un groupement de formule (A) dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène et  $R_2$  et  $R_3$  ensemble représentent un groupement

45



ou



50

55

dans lequel  $X_1$  représente un atome d'hydrogène et  $X_2$  représente un radical méthoxy, un radical isopropoxy ou un radical benzyloxy, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

4.- La (7-isopropoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropylméthanone et ses sels.

60

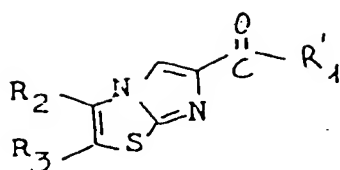
5.- La (7-méthoxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropylméthanone et ses sels.

6.- La (7-benzyloxyimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropylméthanone.

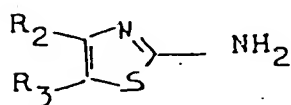
7.- La (5,6,7,8-tétrahydroimidazo [2,1-b] benzothiazol-2-yl) cyclopropylméthanone et ses sels.

8.- Procédé de préparation des nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, répondant à la formule (Ia) :

65

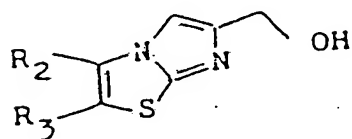
(I<sub>A</sub>)

ainsi attendu dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée et R'<sub>1</sub> représente un groupement de formule (A) dans lequel R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>5</sub> ou R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou R'<sub>1</sub> représente un groupement de formule (B) dans lequel R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la signification indiquée, caractérisé en ce que soit l'on fait réagir un produit de formule (VIII) :



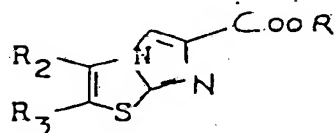
(VIII)

dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée avec du 3-bromo 1-hydroxypyran-2-one pour obtenir un produit de formule (VII) :



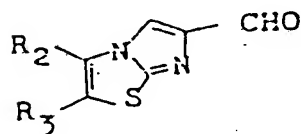
(VII)

dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée, soit l'on réduit un produit de formule (IX) :



(IX)

dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée et R représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (VII) telle que définie ci-dessus, produit de formule (VII) que l'on soumet à un agent d'oxydation pour obtenir un produit de formule (V) :



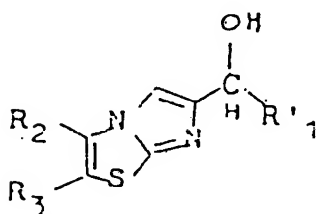
(V)

dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée que l'on fait réagir avec un produit de formule (VI) :  
M-R'<sub>1</sub> (VI)

dans laquelle M représente un atome de métal alcalin lithium ou un reste - Mg Hal dans lequel Hal



représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et  $R_1$  a la signification déjà indiquée pour obtenir un produit de formule (IV) :



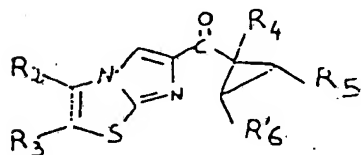
(IV)

dans laquelle  $R'_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification déjà indiquée, puis oxyde le produit de formule (IV) ainsi obtenu, pour obtenir le produit de formule (Ia) que l'on peut salifier le cas échéant.

9.- Procédé de préparation selon la revendication 8, caractérisé en ce que :

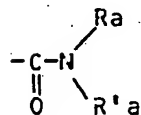
- la réaction du produit de formule (V) avec le produit de formule (VI) est effectuée dans des conditions anhydres, dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane,
- l'oxydation du produit de formule (IV) est effectuée avec le dioxyde de manganèse, l'acide nitrique, le chlorure ferrique ou l'oxyde de chrome en présence de pyridine ou encore par la méthode d'Oppenauer ou enfin par déshydrogénation en présence d'un catalyseur à base de cuivre,
- l'oxydation du produit de formule (VII) peut avantageusement être effectuée au moyen de dioxyde de manganèse,
- la réduction du produit de formule (IX) peut avantageusement être effectuée au moyen du borohydrure de lithium.

10.- Procédé de préparation des nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, répondant à la formule (Ib) :

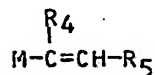


(Ib)

dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification déjà indiquée et  $R'_6$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alkoxycarbonyl renfermant de 2 à 5 atomes de carbone et un groupement phényle, un radical cyano ou un groupement

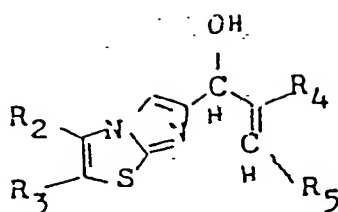


dans lequel  $R_a$  et  $R'_a$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit (V) telle que définie ci-dessus avec un produit de formule (XII) :



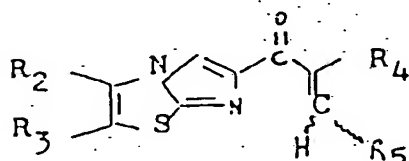
(XII)

dans laquelle  $M$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification déjà indiquée pour obtenir un produit de formule (XI) :



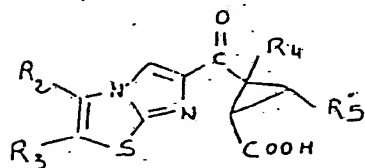
(XI)

dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification déjà indiquée, pour oxyder le produit de formule (XI), pour obtenir un produit de formule (X) :



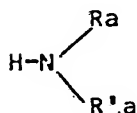
(X)

dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir ce dernier avec un agent de cyclisation approprié, pour obtenir un produit de formule (Ia) dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification déjà indiquée et  $R'_6$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxycarbonyle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou un radical phényle, puis saponifie le cas échéant le produit obtenu dans lequel  $R'_6$  représente un radical alcoxycarbonyle pour obtenir un produit de formule (XIV) :



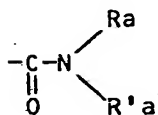
(XIV)

dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir ledit produit de formule (XIV) avec une amine de formule (XIII) :



(XIII)

dans laquelle  $R_a$  et  $R'_a$  ont la signification déjà indiquée pour obtenir le produit correspondant de formule (Ia) dans laquelle  $R'_6$  représente un groupement :



puis le cas échéant, déshydrate ce dernier dans lequel  $R_a$  et  $R'_a$  représentent un atome d'hydrogène

pour obtenir le produit correspondant de formule (I<sub>b</sub>) dans laquelle R'<sub>6</sub> représente un radical cyano, et le cas échéant salifie les produits de formule (I<sub>b</sub>) ainsi obtenus.

11.- Procédé de préparation selon la revendication 10, caractérisé en ce que :

- la réaction du produit de formule (V) avec le produit de formule (XII) est effectuée dans des conditions anhydres, dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane,
- l'oxydation du produit de formule (XI) est effectuée de préférence avec le dioxyde de manganèse, l'acide nitrique, le chlorure ferrique ou l'oxyde de chrome, en présence de pyridine, ou encore par la méthode d'Oppenauer ou enfin par déshydrogénation en présence d'un catalyseur à base de cuivre,
- l'agent de cyclisation approprié est un réactif capable d'introduire le groupement CH-R'<sub>6</sub> au niveau de la double liaison,
- lorsque l'on désire obtenir un produit de formule (I<sub>b</sub>) dans laquelle R<sub>4</sub> représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène et R'<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, la cyclisation est avantageusement effectuée au moyen d'un iodure de trialkyloxosulphonium en opérant au sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide,
- lorsque l'on désire obtenir un produit de formule (I<sub>b</sub>) dans laquelle R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>5</sub> représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone et R'<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, la cyclisation est avantageusement effectuée au moyen d'un tétrafluoroborate de diméthylaminoalkylphényloxosulfonium en opérant au sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide,
- lorsque l'on désire obtenir un produit de formule (I<sub>b</sub>) dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent un atome d'hydrogène et R'<sub>6</sub> représente un groupement alcoxycarbonyle, la cyclisation est avantageusement effectuée au moyen d'un acétate d'alcoyle de diméthylsulfuranylidène ou d'un anion benzyl diméthylsulfonium en opérant au sein d'un solvant organique tel que le chloroforme,
- lorsque l'on désire obtenir un produit de formule (I<sub>b</sub>) dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent un atome d'hydrogène et R'<sub>6</sub> représente un atome d'halogène, la cyclisation est avantageusement effectuée au moyen d'un halogéno-méthylidène de diméthylaminophénylsulfonium en opérant au sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide,
- la saponification du produit de formule (I<sub>b</sub>) dans laquelle R'<sub>6</sub> représente un radical alkoxycarbonyle est effectuée de préférence au moyen d'un hydroxyde alcalin tel que l'hydroxyde de sodium,
- la réaction du produit de formule (XIV) avec l'amine de formule (XIII) est effectuée de préférence au sein d'un solvant organique anhydre en présence de carbonyldiimidazole,
- la déshydratation du produit de formule (I<sub>b</sub>) est effectuée de préférence au moyen d'un anhydride d'acide fort tel que l'anhydride d'acide trifluoroacétique au sein d'un solvant organique tel que le dichlorométhane.

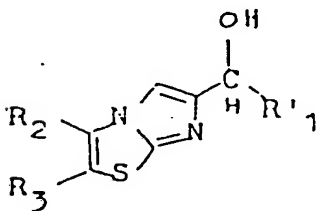
12.- Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouvelles imidazo [1,2-a] pyrimidines telles que définies par la formule (I) de la revendication 1, ainsi que par leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

13.- Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouvelles imidazo [1,2-a] pyrimidines telles que définies à l'une quelconque des revendications 2 à 8, ainsi que par leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

14.- Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 12 ou 13.

15.- A titre d'intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1,

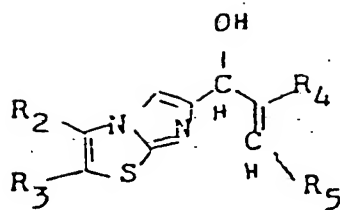
- les produits de formule (IV) :



(IV)

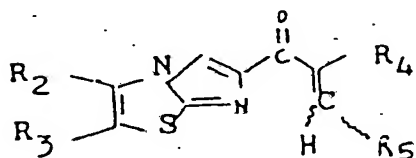
dans laquelle R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée ;

- les produits de formule (XI) :



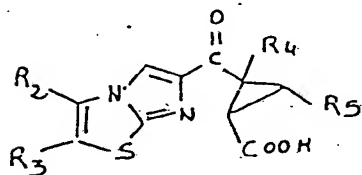
(XI)

15 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée ;  
- les produits de formule (X) :



(X)

25 dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée ;  
- les produits de formule (XIV) :

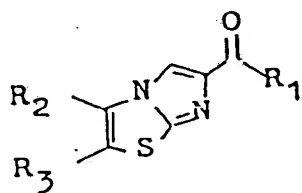


(XIV)

40 dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée.

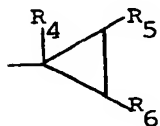
#### Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES

1.- Procédé de préparation des nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles répondant à la formule générale (I) :



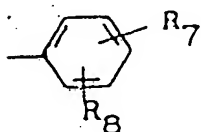
(I)

55 dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement de formule (A) :



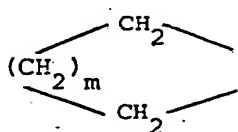
(A)

dans laquelle  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone,  $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone,  $R_6$  représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical phényle, un atome d'halogène, un radical alkoxy-carbonyl renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cyano, un radical amido, un radical mono ou dialcoylamido dont les groupements alcoyles renferment de 1 à 5 atomes de carbone ou  $R_1$  représente un groupement de formule (B) :

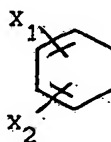


(B)

dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone,  $R_2$  et  $R_3$  représentent un groupement :

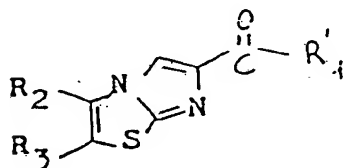


ou



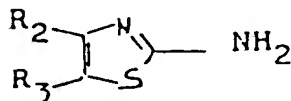
dans lequel  $m$  représente le nombre 1, 2 ou 3,  $X_1$  et  $X_2$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical alkoxy, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical aralkoxy, un radical aryloxy, un atome d'halogène, un groupement nitrile ou azido, ou  $X_1$  et  $X_2$  forment ensemble un radical méthylènedioxy, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que :

a) pour préparer des produits répondant à la formule (IA) :



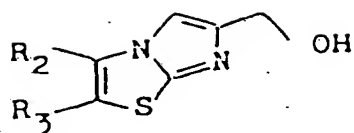
(IA)

ainsi attendu dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification déjà indiquée et  $R'_1$  représente un groupement de formule (A) dans lequel  $R_4$  représente un atome d'hydrogène et  $R_5$  ou  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou  $R'_1$  représente un groupement de formule (B) dans lequel  $R_7$  et  $R_8$  ont la signification indiquée, soit l'on fait réagir un produit de formule (VII) :



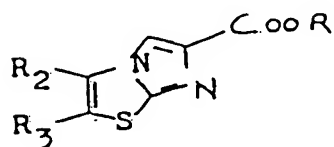
(VIII)

dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification déjà indiquée avec du 3-bromo 1-hydroxypyran-2-one pour obtenir un produit de formule (VII) :



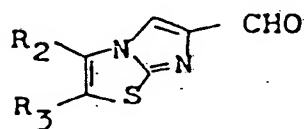
(VII)

dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification déjà indiquée, soit l'on réduit un produit de formule (IX) :



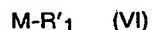
(IX)

dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification déjà indiquée et R représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (VII) telle que définie ci-dessus, produit de formule (VII) que l'on soumet à un agent d'oxydation pour obtenir un produit de formule (V) :

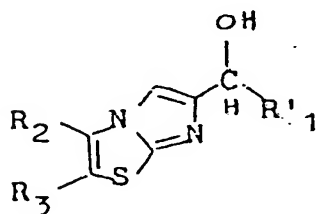


(V)

dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification déjà indiquée que l'on fait réagir avec un produit de formule (VI) :

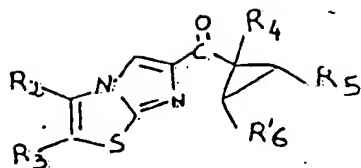


dans laquelle M représente un atome de métal alcalin lithium ou un reste - Mg Hal dans lequel Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et  $R'_1$  a la signification déjà indiquée pour obtenir un produit de formule (IV) :

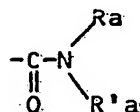


(IV)

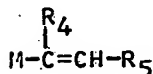
dans laquelle  $R'_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification déjà indiquée, puis oxyde le produit de formule (IV) ainsi obtenu, pour obtenir le produit de formule (Ia) que l'on peut salifier le cas échéant ;  
b) pour préparer des produits répondant à la formule (Ia) :

(I<sub>B</sub>)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée et R'<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxycarbonyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone et un groupement phényle, un radical cyano ou un groupement

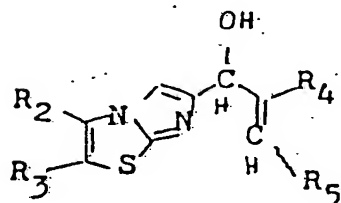


dans lequel Ra et R'a, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, l'on fait réagir un produit (V) telle que définie ci-dessus avec un produit de formule (XII) :



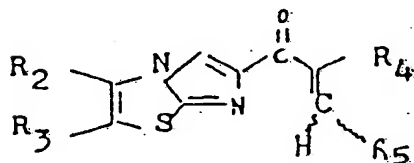
(XII)

dans laquelle M, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée pour obtenir un produit de formule (XI) :



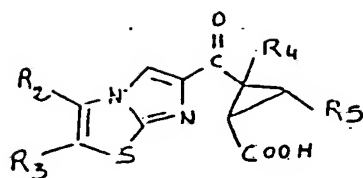
(XI)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée, pour oxyder le produit de formule (XI), pour obtenir un produit de formule (X) :



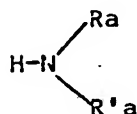
(X)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir ce dernier avec un agent de cyclisation approprié, pour obtenir un produit de formule (I<sub>B</sub>) dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée et R'<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxycarbonyle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou un radical phényle, puis saponifie le cas échéant le produit obtenu dans lequel R'<sub>6</sub> représente un radical alcoxycarbonyle pour obtenir un produit de formule (XIV) :



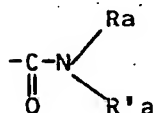
(XIV)

dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir ledit produit de formule (XIV) avec une amine de formule (XIII) :



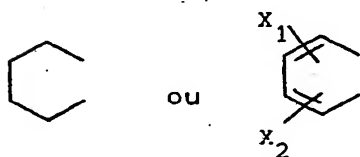
(XIII)

dans laquelle  $R_a$  et  $R'a$  ont la signification déjà indiquée pour obtenir le produit correspondant de formule (Ia) dans laquelle représente un groupement



puis le cas échéant, déshydrate ce dernier dans lequel  $R_a$  et  $R'a$  représentent un atome d'hydrogène pour obtenir le produit correspondant de formule (Ia) dans laquelle  $R'a$  représente un radical cyano, et le cas échéant salifie les produits de formule (Ia) ainsi obtenus.

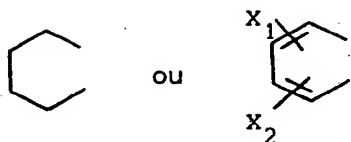
2.- Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de produits répondant à la formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente soit un groupement (A) dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène, soit un groupement de formule (B) dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  représentent un atome d'hydrogène et  $R_2$  et  $R_3$  ensemble représentent un groupe



dans lequel  $X_1$  et  $X_2$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical méthoxy, un radical isopropoxy ou un radical benzyloxy, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (VIII) et (IX) dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification indiquée ci-dessus et un composé de formule (VI) dans laquelle  $R'_1$  représente un groupement de formule (A) dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène ou un groupement de formule (B) dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  représentent un atome d'hydrogène ou bien un composé de formule (XII) dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  représentent un atome d'hydrogène et un réactif de cyclisation approprié.

3.- Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation des produits répondant à la formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente un groupement de formule (A) dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène et  $R_2$  et  $R_3$  ensemble représentent un groupement

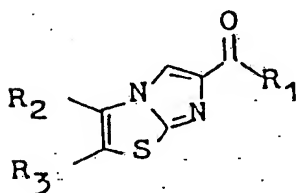




dans lequel X<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et X<sub>2</sub> représente un radical méthoxy, un radical isopropoxy ou un radical benzyloxy, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (VIII) ou (IX) dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification indiquée ci-dessus et un composé de formule (VI) dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un groupement de formule (A) dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène ou bien un composé de formule (XII) dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent un atome d'hydrogène et un agent de cyclisation approprié.

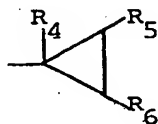
#### Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

1.- Procédé de préparation des nouveaux imidazo [2,1-b] benzothiazoles répondant à la formule générale (I) :



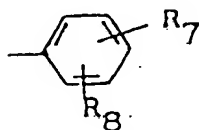
(I)

dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement de formule (A) :



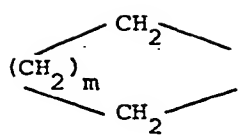
(A)

dans laquelle R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical phényle, un atome d'halogène, un radical alkoxy-carbonyl renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cyano, un radical amido, un radical mono ou dialcoylamido dont les groupements alcoyles renferment de 1 à 5 atomes de carbone ou R<sub>1</sub> représente un groupement de formule (B) :

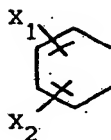


(B)

dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un groupement :

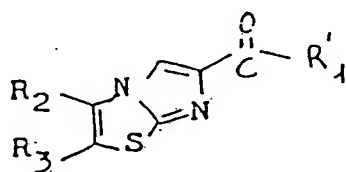


ou



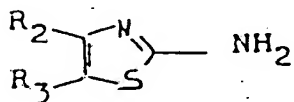
dans lequel  $m$  représente le nombre 1, 2 ou 3,  $X_1$  et  $X_2$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle linéaire ou ramifié, renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical alkoxy, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical aralkoxy, un radical aryloxy, un atome d'halogène, un groupement nitrile ou azido, ou  $X_1$  et  $X_2$  forment ensemble un radical méthylènedioxy, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que :

a) pour préparer des produits répondant à la formule (IA) :



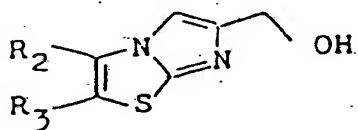
(IA)

ainsi attendu dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification déjà indiquée et  $R'_1$  représente un groupement de formule (A) dans lequel  $R_4$  représente un atome d'hydrogène et  $R_5$  ou  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou  $R'_1$  représente un groupement de formule (B) dans lequel  $R_7$  et  $R_8$  ont la signification indiquée, soit l'on fait réagir un produit de formule (VIII) :



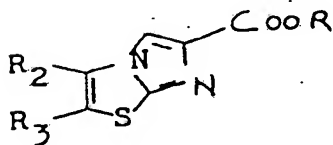
(VIII)

dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification déjà indiquée avec du 3-bromo 1-hydroxypyran-2-one pour obtenir un produit de formule (VII) :



(VII)

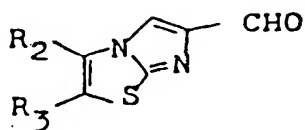
dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification déjà indiquée, soit l'on réduit un produit de formule (IX) :



(IX)

dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification déjà indiquée et  $R$  représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (VII) telle que définie ci-dessus,

produit de formule (VII) que l'on soumet à un agent d'oxydation pour obtenir un produit de formule (V) :

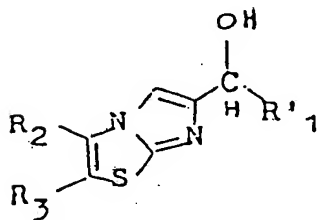


(V)

dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée que l'on fait réagir avec un produit de formule (VI) :

M-R'<sub>1</sub> (VI)

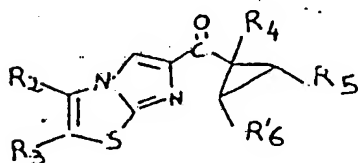
dans laquelle M représente un atome de métal alcalin lithium ou un reste -Mg Hal dans lequel Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et R<sub>1</sub> a la signification déjà indiquée pour obtenir un produit de formule (IV) :



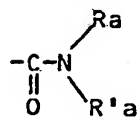
(IV)

dans laquelle R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification déjà indiquée, puis oxyde le produit de formule (IV) ainsi obtenu, pour obtenir le produit de formule (I<sub>A</sub>) que l'on peut salifier le cas échéant ;

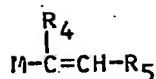
b) pour préparer des produits répondant à la formule (I<sub>B</sub>) :

(I<sub>B</sub>)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée et R'<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alkoxy-carbonyl renfermant de 2 à 5 atomes de carbone et un groupement phényle, un radical cyano ou un groupement

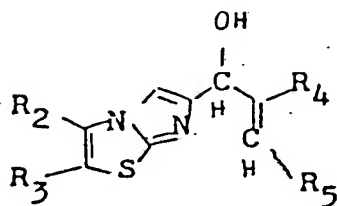


dans lequel Ra et R'a, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, l'on fait réagir un produit (V) telle que définie ci-dessus avec un produit de formule (XII) :



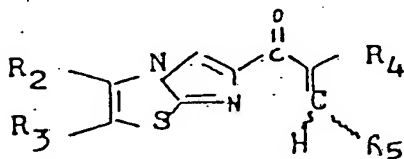
(XII)

dans laquelle M, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée pour obtenir un produit de formule (XI) :



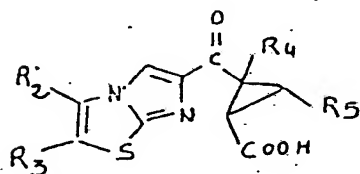
(XI)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée, pour oxyder le produit de formule (XI), pour obtenir un produit de formule (X) :



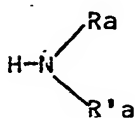
(X)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir ce dernier avec un agent de cyclisation approprié, pour obtenir un produit de formule (Ia) dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée et R'<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène; un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxycarbonyle contenant de 2 à 5 atomes de carbone ou un radical phényle, puis saponifie le cas échéant le produit obtenu dans lequel R'<sub>6</sub> représente un radical alcoxycarbonyle pour obtenir un produit de formule (XIV) :



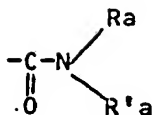
(XIV)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir ledit produit de formule (XIV) avec une amine de formule (XIII) :



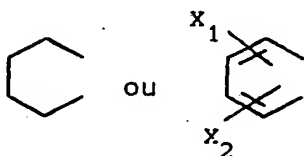
(XIII)

dans laquelle Ra et R'a ont la signification déjà indiquée pour obtenir le produit correspondant de formule (Ia) dans laquelle R'<sub>6</sub> représente un groupement



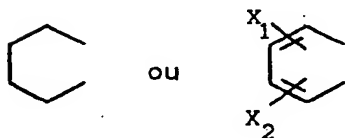
puis le cas échéant, déshydrate ce dernier dans lequel Ra et R'a représentent un atome d'hydrogène pour obtenir le produit correspondant de formule (Ia) dans laquelle R<sub>6</sub> représente un radical cyano, et le cas échéant salifie les produits de formule (Ia) ainsi obtenus.

2.- Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de produits répondant à la formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente soit un groupement (A) dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène, soit un groupement de formule (B) dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ensemble représentent un groupe



dans lequel X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical méthoxy, un radical isopropoxy ou un radical benzyloxy, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (VIII) et (IX) dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification indiquée ci-dessus et un composé de formule (VI) dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un groupement de formule (A) dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène ou un groupement de formule (B) dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent un atome d'hydrogène ou bien un composé de formule (XII) dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent un atome d'hydrogène et un réactif de cyclisation approprié.

3.- Procédé selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation des produits répondant à la formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement de formule (A) dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ensemble représentent un groupement



dans lequel X<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et X<sub>2</sub> représente un radical méthoxy, un radical isopropoxy ou un radical benzyloxy, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (VIII) ou (IX) dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la signification indiquée ci-dessus et un composé de formule (VI) dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un groupement de formule (A) dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène ou bien un composé de formule (XII) dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent un atome d'hydrogène et un agent de cyclisation approprié.

4.- A titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule (IV), (XI), (X) et (XIV) tels que définis à la revendication 1.

5.- Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce que l'on met à titre de principe actif, l'un au moins des composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables sous une forme destinée à cet usage.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**